

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-226355

(43)Date of publication of application : 21.08.2001

---

(51)Int.Cl. C07D215/58  
A61K 31/47  
A61P 1/04  
A61P 31/04  
// C12P 17/12  
(C12P 17/12  
C12R 1:06 )

---

(21)Application number : 2000-037288 (71)Applicant : YAMANOUCI PHARMACEUT  
CO LTD

PT KALBE PHARMA

(22)Date of filing : 15.02.2000 (72)Inventor : TANIGUCHI MASATOSHI

KAZAMI JUNICHI

WATANABE MASATO

NAGAI KOJI

NAKAMURA HIROBUMI

NISHIMORI MIE

PURE AGUSUTA

SHISUWANTORO

BOEN SECHIAWAN

---

(54) NEW 1-HYDROXYQUINOLINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide fermentation products having excellent anti-helicobacter pylori activity or a medicine containing the fermentation products as active ingredients.

SOLUTION: This medicine contains a 1-hydroxyquinoline derivative or its salt and a derivative thereof as active ingredients.

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-226355

(P2001-226355A)

(43) 公開日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 215/58		C 0 7 D 215/58	4 B 0 6 4
A 6 1 K 31/47		A 6 1 K 31/47	4 C 0 3 1
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6
31/04		31/04	
// C 1 2 P 17/12		C 1 2 P 17/12	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-37288(P2000-37288)

(22) 出願日 平成12年2月15日 (2000.2.15)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(71) 出願人 591245255

ビー ティー カルベ ファルマ

インドネシア ベカシイ 17550 リボ

シカラン カワサン インダストリ デル

タ シリコン ジャラン ムハマット フ

スニ サムリン ブロック A3-1

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な1-ヒドロキシキノリノン誘導体

(57) 【要約】

【課題】優れた抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有する発酵生産物、又は当該発酵生産物を有効成分とする医薬の提供。

【解決手段】1-ヒドロキシキノリノン誘導体又はその塩、並びに該誘導体を有効成分とする医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-(ヘプター2-エン-1-イル)-1-ヒドロキシ-3-メチルキノリン-4(1H)-オン、1-ヒドロキシ-3-メチル-2-ノニルキノリン-4(1H)-オン、1-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(Z)-ノナ-2-エン-1-イル]キノリン-4(1H)-オン、1-ヒドロキシ-3-メチル-2-(ノナ-1-エン-1-イル)キノリン-4(1H)-オン及び1-ヒドロキシ-3-メチル-2-(ウンデカ-2-エン-1-イル)キノリン-4(1H)-オンのいずれかから選択された1-ヒドロキシキノリノン誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1記載の1-ヒドロキシキノリノン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 請求項2記載の医薬が抗ヘリコバクター・ピロリ剤である医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】 本発明は、発酵生産物である新規な1-ヒドロキシキノリノン誘導体又はその塩、並びに該誘導体又はその塩を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 ヘリコバクター・ピロリは(Helicobacter pylori)

は、1983年に発見された病原性細菌であり、消化性潰瘍（例えば胃潰瘍又は十二指腸潰瘍等）、炎症（例えば胃炎等）、胃がん等の消化管上部の疾患、MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫もしくは慢性心疾患の背景病原因子とされている。現在、ヘリコバクター・ピロリ感染症の治療に関する研究は活発になされており、該治療法としては、除菌を目的としたもの、再発防止を目的としたもの等下記の如く多数報告されている。例えば、ヒ

スマス、抗生物質、フロトンホッフ阻害剤(PPI)又は抗潰瘍剤

等の単剤投与若しくは前記薬物等を組み合わせた多剤併用法(2剤併用、3剤併用)が挙げられる(内科、特集、78巻1号、1996、南江堂)。しかしながら、上記治療法は、例えば投与回数の頻度の多さ、常用量以上の大量投与を要する場合があること、薬物投与による下痢・便秘等の発症、耐性菌の発生等まだまだ解決しなければならない点が多い。

従って、単独で利用可能な抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する化合物の創製が熱望されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、優れた抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有する新規な発酵生産物、さらには当該発酵生産物を有効成分とする医薬を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記状況

に寄託されているアルスロハ<sup>®</sup> クター エスビ<sup>®</sup> ー  
YL-02729S株(受託番  
号FERM BP-6326号)につき種々検討を行った結果、  
変異株

い。

## 2) 培養的性質

肉汁寒天培地上では、乳白色の光沢を持つコロニー  
が観察され、滑走性は認められない。

ハート・インフュージョン液体培地で培養24時間  
後に培地上部が濁るのが観察され、培養5日後には培地  
全体が濁り皮膜も観察された。

リトマスミルクで培地では4日目頃から培地が酸性  
となった。

【0008】

【表1】

### 3) 生理的性質

オキシダーゼ	: 陰性
カタラーゼ	: 陽性
ウレアーゼ	: 陽性
インドールの生成	: 陰性
硫化水素の生成	: 陰性
アルギニン分解能	: 陽性
ポリβヒドロキシブチレート の菌体内蓄積	: 陰性
OFテスト	: O型
NaCl添加培地での生育	: 3%で生育するが4% 以上で生育しない
クエン酸の利用性	: 陰性
硝酸ナトリウムの利用性	: 陽性
脱脂牛乳の凝固	: 陰性
脱脂牛乳のペプトン化	: 陽性
栄養要求性	: なし
生育温度	: 15～37℃
生育pH	: 5～8.5
嫌気培養	: 陰性
リトマスミルク	: 凝固せずにペプトン化する
ゼラチンの液化	: 陽性

### 4) 炭素源の利用性

【0009】

【表2】

糖の利用性      酸の生成

L-アラビノース	±	NT
D-キシロース	+	+
D-グルコース	+	+
D-マンノース	+	NT
D-フラクトース	+	NT
D-ガラクトース	+	NT
マルトース	+	±
シュクロース	-	-
ラクトース	-	+
トレハロース	+	NT
D-マンニット	±	±
グリセリン	+	NT
メリピオース	-	NT
ソニトール	+	NT
キサンチン	±	NT
イノシトール	+	NT
サリシン	-	NT

L-ラフィノース	—	NT
L-ラムノース	—	NT
デンプン	+	NT

＋：陽性、 ±：偽陽性、 —：陰性、 NT：試験せず

【0010】(5) DNAのGC含量(HPLC法による)

G+C (mol%) = 67.4

以上の微生物学的性質をまとめると、本菌株はグラム染色性不定で、各種培地において桿菌から球菌の多形性を示し運動性を有する。生育温度範囲は15～37℃で、オキシダーゼ試験は陰性であり、カタラーゼ試験は陽性で、硫化水素の生成、インドールの生成試験結果は陰性である。またDNAのGC含量は67.4mol%である(HPLC法)。

【0011】アルスロハ<sup>®</sup> クター エスビ<sup>®</sup> —

YL-02729S株からXI-511

株を得るためには、一般に使用される変異処理、例えばN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソク<sup>®</sup> アニジ<sup>®</sup> ン(NTG)処理、UV照射、又は放射線照射等を使用することができる。

【0012】(製造法) 本発明化合物の生産能を有する当該微生物を培養することによって得られる。培養は一般微生物の培養方法に準じて行われる。

培養に用いられる培地としては、アルスロハ<sup>®</sup> クター エスビ<sup>®</sup> —(Arthr

obacter sp.) XI-511株が利用する栄養源を含有する培地であればよく、合成培地、半合成培地または天然培地が用いられる。培地に添加する栄養物として公知のものを使用できる。培地の組成は、例えば炭素源としてはL-アラビ<sup>®</sup> ノー

ス、D-キシロース、D-グ<sup>®</sup> ルコース、D-フラクトース、イノシトール、D-マンニトール、

マンノース、D-ガ<sup>®</sup> ラクトース、マルトース、

トレハロース、キサンチン、キチン、テ<sup>®</sup> ンフ<sup>®</sup>

ン、フ<sup>®</sup> ト<sup>®</sup> ウ糖、テ<sup>®</sup> キストリン、ク<sup>®</sup> リセリン

、植物油等が挙げられる。

窒素源としては肉エキスを、ヘ<sup>®</sup> フ<sup>®</sup> トン、

グ<sup>®</sup> ルテンミール、綿実粕、大

豆粉、落花生粉、魚粉、コーンスチーフ<sup>®</sup> リカー

、乾燥酵母、酵母エ

キス、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、尿酸その他

の有機、無機の窒素源が用いられる。また、金属塩とし

ては、ナトリウム、カリウム、マグ<sup>®</sup> ネシウム、

カルシウム、亜鉛、鉄、コハ<sup>®</sup> ルト

などの硫酸塩、硝酸塩、炭酸塩、リン

酸塩などが必要に応

じて添加される。さらに、必要に応じてメチオニン、

システイン、シ

スチン、チオ硫酸塩、オレイン酸メチル、ラート<sup>®</sup> 油、

シリコン油、界面活性

剤などの生成促進化合物または消泡剤を添加することもできる。

成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注

射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物及び本発明抗ヘリコバクター・ヒロリ剤の有効成分

のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性化化合物が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、フ

ト・ウ糖、ヒト・ロキシフ・ロヒ・ルセルロース

、微結晶セルロース、デンプン、ホリ

ヒ・ニルヒ・ロリト・ン、メタケイ酸アルミン酸

マグネシウムと混合される。組成

物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム

のような潤滑剤や繊維素グリコール酸カル

シウムのような崩壊剤、ラクトース

のような安定化剤、溶解補助

剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりシヨ

糖、セラチン、ヒト・ロキシフ・ロヒ・ルセルロース

、ヒト・ロキシフ・ロヒ・ルメチルセルロース

フタレート

などの糖衣または胃溶性あるいは腸溶性化合物のフ

ィルムで被膜してもよい。

【0016】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤

等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。

この組成物は不活性な希釈剤

以外に溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい

。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばフ・ロヒ・レンク・リコール、ホリエチレンク・リコ

ール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール

類、ホリソルヘート80(商品名)等がある。

このような組成物

は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散

剤、安定化剤(例えば、ラクトース

)、溶解補助剤のような添

加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを

通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化され

条件で2日間培養し種培養液とした。  
 つぎに生産培地とし  
 てホ<sup>・</sup>リヘ<sup>・</sup>フ<sup>・</sup>トン1.0%、酵母エキス0.25%  
 、コーンスターチ3.0%、ク<sup>・</sup>リセロール  
 0.0%、炭酸カルシウム0.4%、塩化マンカ<sup>・</sup>ン  
 0.005%および消泡剤(エイノ  
 ール、エイフ<sup>・</sup>ル  
 社製)0.05%からなる培地(pH7.0)2000Lを3000L  
 培養槽中で121℃で60分間滅菌した。  
 この培地に種培養液  
 を1%の割合で植菌し、28.0℃、170回転  
 /分の条件で4日間  
 培養した。  
 このようにして培養した培養液を硫酸でpH2.0  
 に調整し、28.0℃、100回転  
 /分の条件で30分間攪拌するこ  
 とにより滅菌した後、水酸化ナトリウム  
 でpH9.0に調整しタ<sup>・</sup>イヤイ  
 オンHP21(三菱化学社製)を5.0%の割合で添加し28.0℃、  
 70  
 回転/分の条件で攪拌した。次に、HP21をカラム  
 に充填し、アセト  
 ン/水(4:6)200Lで洗浄後、メタノール  
 200Lで溶出し粗精製液と  
 した。  
 このような培養および処理操作を3回行うことによ  
 り得られた粗精製液600Lを60Lまで濃縮した。ここに60L  
 のアセトニトリルを添加し20℃で終夜攪拌した後、  
 析出した沈殿  
 を濾取した。これをアセトニトリル/メタノール  
 (2:1)84Lに懸濁、還流  
 後、不溶物を濾去し、室温で終夜静置した。  
 析出した沈殿  
 を濾取し、酢酸エチル/エタノール  
 (4:1)25Lに懸濁し70℃に加熱し  
 た後、不溶物を濾去し20℃で終夜攪拌した。  
 析出した沈殿  
 を濾去し、得られた濾液の一部をシリカゲ<sup>・</sup>ル 60(  
 メルク社製)を  
 用いたカラムクロマトク<sup>・</sup>ラフィーに付し、酢酸エチル  
 /メタノール(20:1)で溶  
 出することにより2種の画分# 1(化合物A, B, C, 及びE含  
 有)、及び# 2(化合物D含有)を得た。画分# 1はCAPCELL  
 PAK  
 C18 UG120 20x250mm(資生堂)およびメタノール  
 /水(75:25, ト  
 リフル  
 オロ酢酸を0.5mL  
 /L添加)を用いたHPLCにより分画後、濃  
 縮、  
 凍結乾燥することによりそれぞれ単品として化合物A  
 15.9mg、化合物B 12.4mg、及び化合物E  
 5.8mgを得、更に  
 画分# 3(化合物C含有)を得た。画分# 3はCAPCELL PAK  
 C1  
 8 UG120 20x250mm(資生堂)およびメタノール/水(72:28,  
 トリフル  
 オロ酢酸を0.5mL/L添加)を用いたHPLCにより分画後、

- (1)色および形状:白色または淡黄色粉末  
 (2)分子量:299  
 (3)分子式:C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O  
 (4)マッススペクトル(FAB-MS):300 [M+H]<sup>+</sup>  
 (5)紫外線吸収スペクトル(メタノール中): $\lambda_{\max}$  216( $\epsilon$  29600), 256( $\epsilon$  28200), 355( $\epsilon$  7500)  
 (6)赤外線吸収スペクトル(反射測定法):図10に示す。  
 (7)<sup>1</sup>H NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD中、500MHz):図11に示す。  
 (8)<sup>13</sup>C NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD中、125MHz):図12に示す。  
 (9)高速液体クロマトグラフィー(HPLC) カラム: CAPCELL PAK C18 SG120 4.6x250mm(資生堂)  
 溶離液:メタノール/水(80:20, トリフルオロ酢酸を0.5mL/L添加)  
 流速:0.7mL/min  
 検出波長:233nm  
 保持時間:8.9分

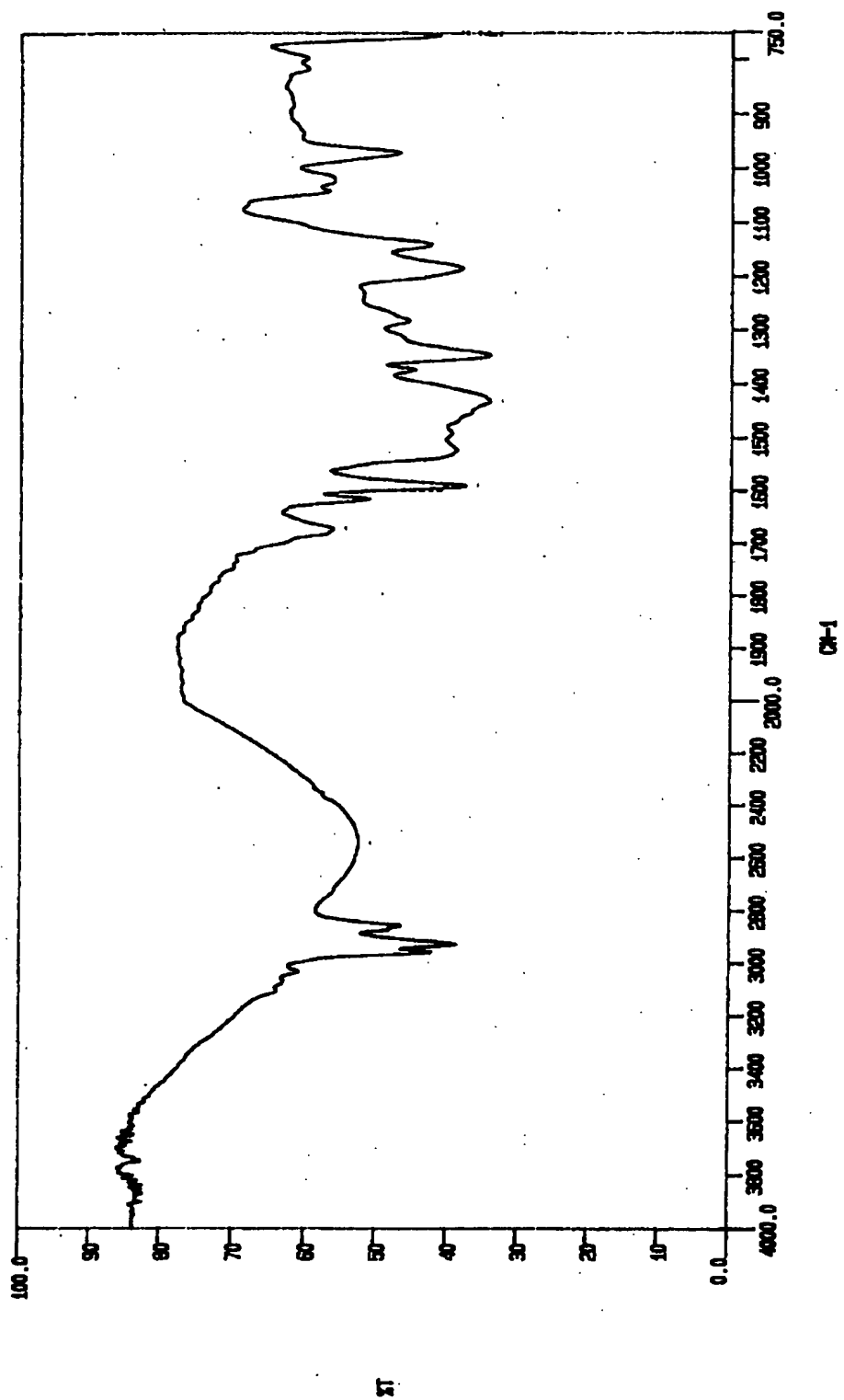
【0025】化合物E

- 1-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(E)-ウンデカ-2-エン-1-イル]キノリン-4(1H)-オン  
 英語表記: 1-hydroxy-3-methyl-2-[(E)-undec-2-en-1-yl]quinolin-4(1H)-one  
 (1)色および形状:白色または淡黄色粉末  
 (2)分子量:327  
 (3)分子式:C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O  
 (4)マッススペクトル(FAB-MS):328 [M+H]<sup>+</sup>  
 (5)紫外線吸収スペクトル(メタノール中): $\lambda_{\max}$  215( $\epsilon$  37800), 253( $\epsilon$  26500), 259( $\epsilon$  24900), 352( $\epsilon$  7600)  
 (6)赤外線吸収スペクトル(反射測定法):図13に示す。  
 (7)<sup>1</sup>H NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD中、500MHz):図14に示す。  
 (8)<sup>13</sup>C NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD中、125MHz):図15に示す。  
 (9)高速液体クロマトグラフィー(HPLC) カラム: CAPCELL PAK C18 SG120 4.6x250mm(資生堂)  
 溶離液:メタノール/水(80:20, トリフルオロ酢酸を0.5mL/L添加)  
 流速:0.7mL/min  
 検出波長:233nm  
 保持時間:15.8分

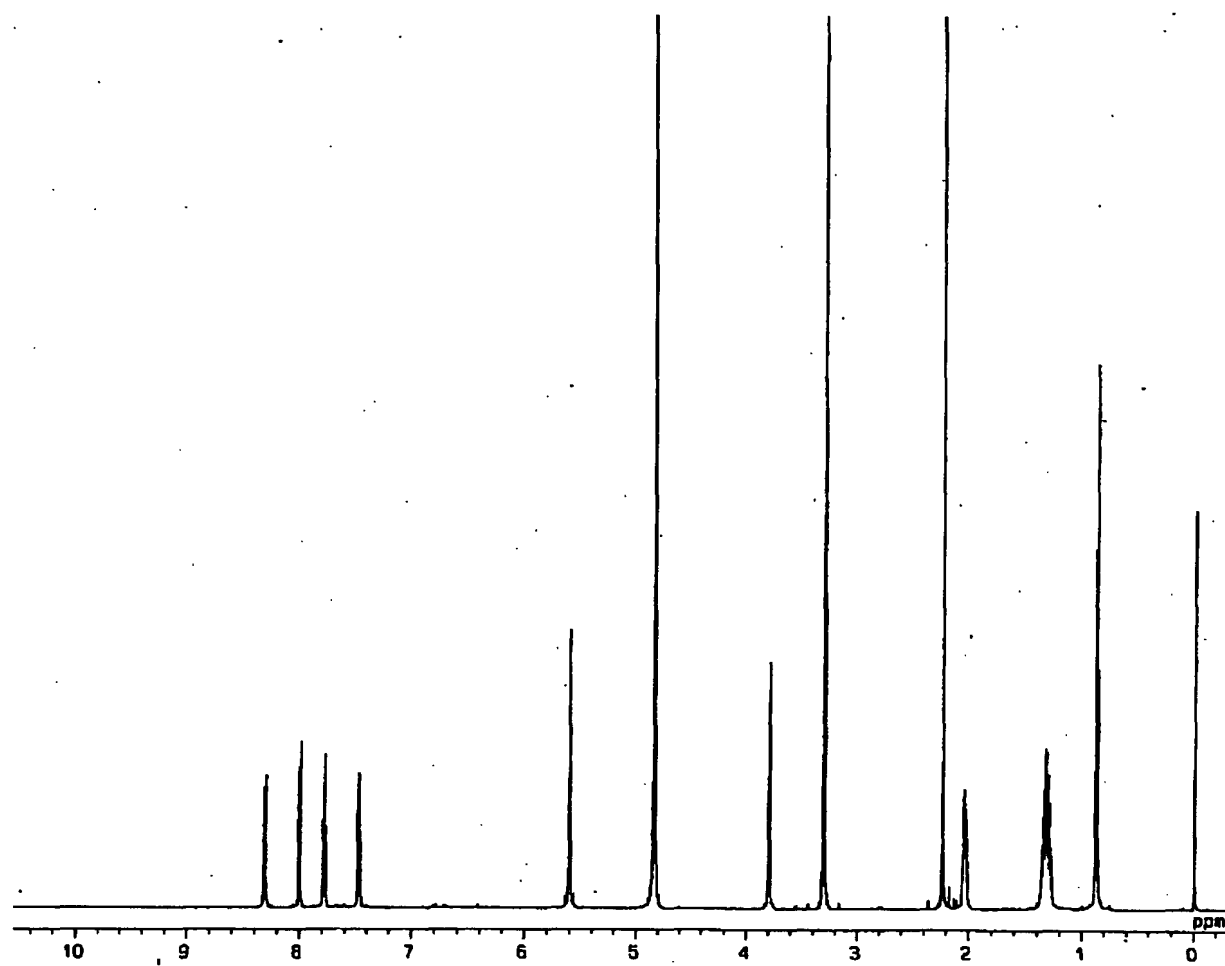
【0026】

【発明の効果】本発明は、ヘリコバクター・ヒロリに対して抗菌作用を示し、ヒトにおけるヘリコバクター・ヒロリ及び動物における関連するヘリコバクター属に属する細菌感染の治療に有効である。また、本発明抗ヘリコバクター・ヒロリ剤は、消化性潰瘍(例えば胃及び十二指腸潰瘍)、炎症(胃炎、十二指腸炎)、胃癌等

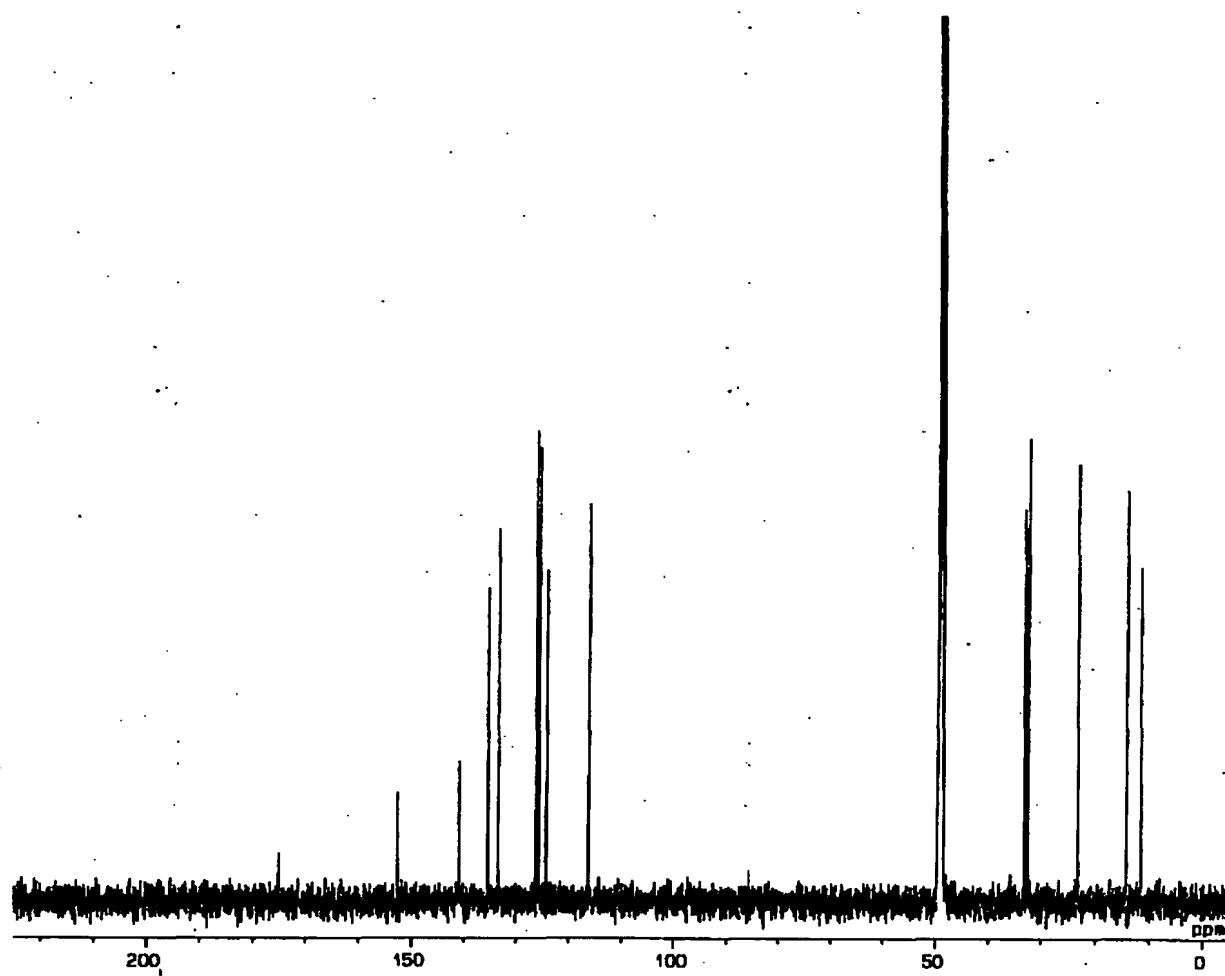
【图 1】



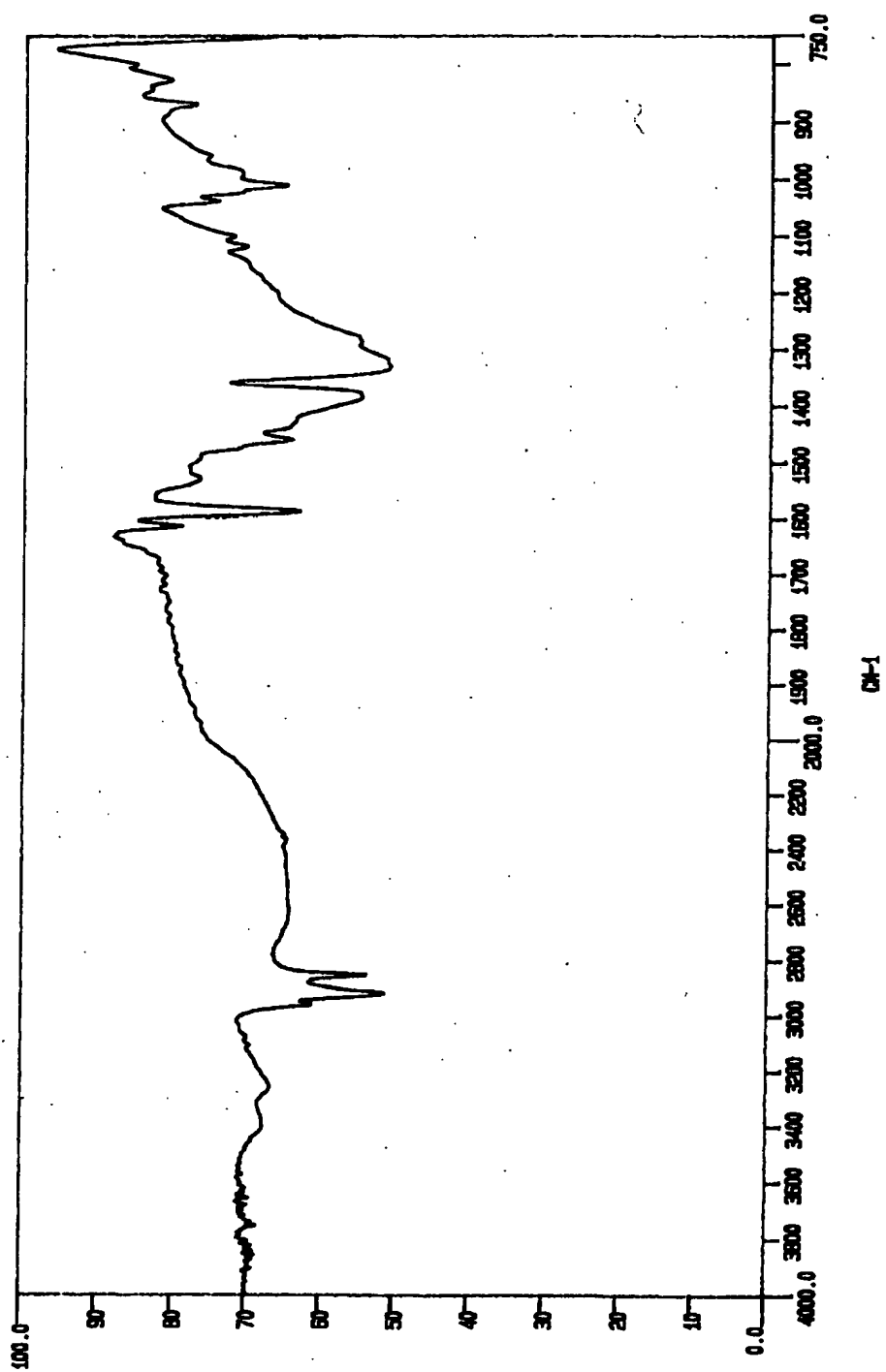
【図2】



【図3】

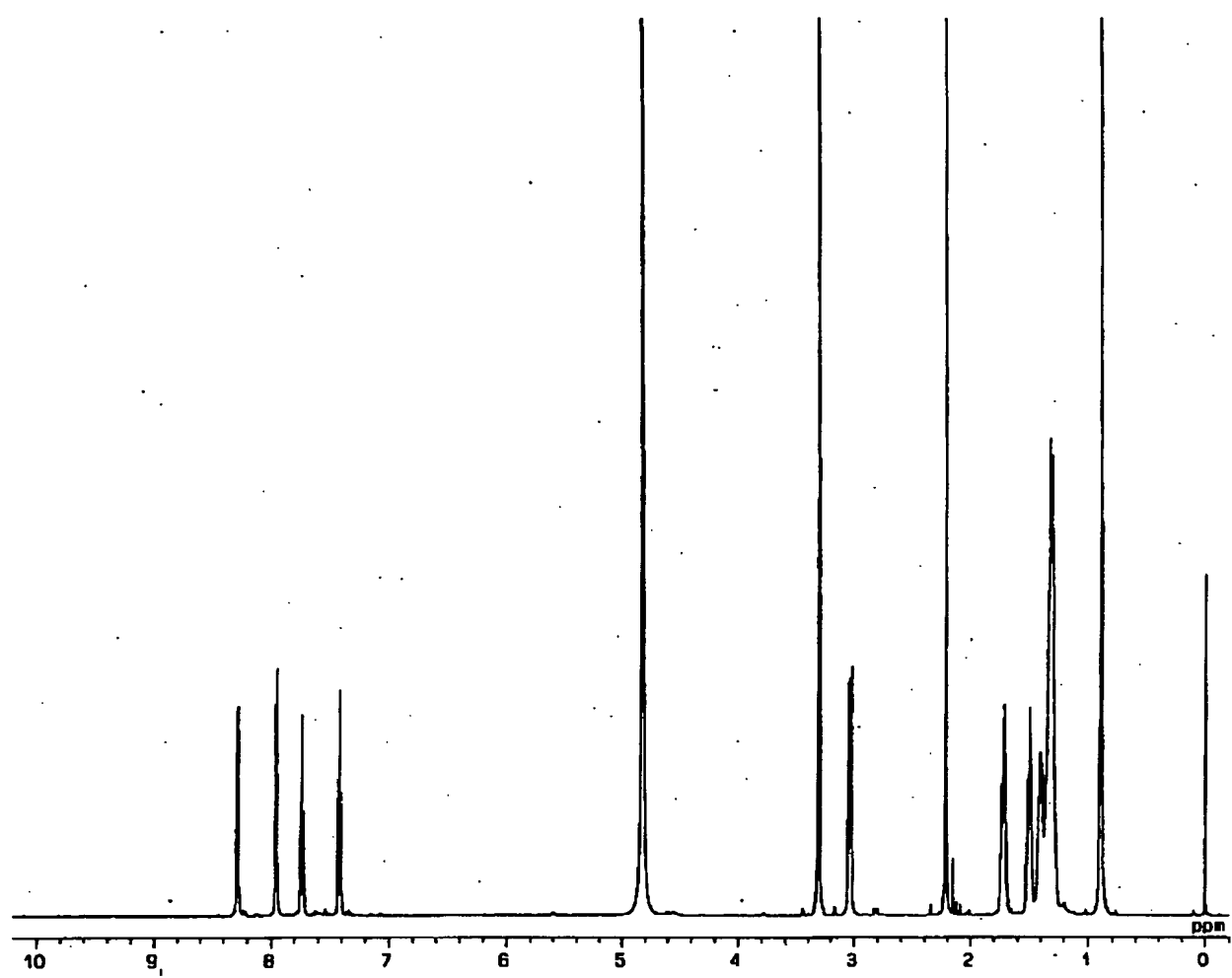


【图 4】

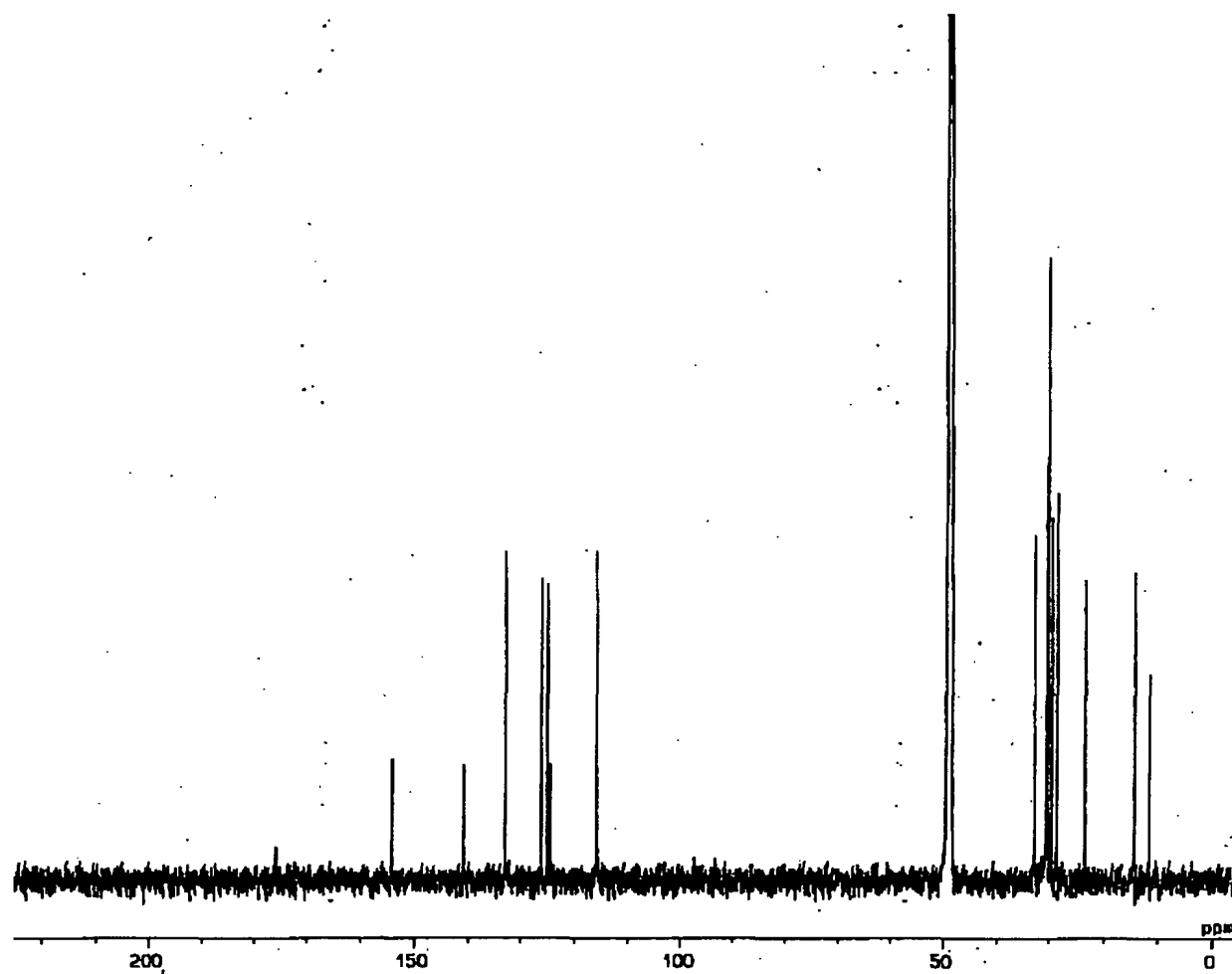


27

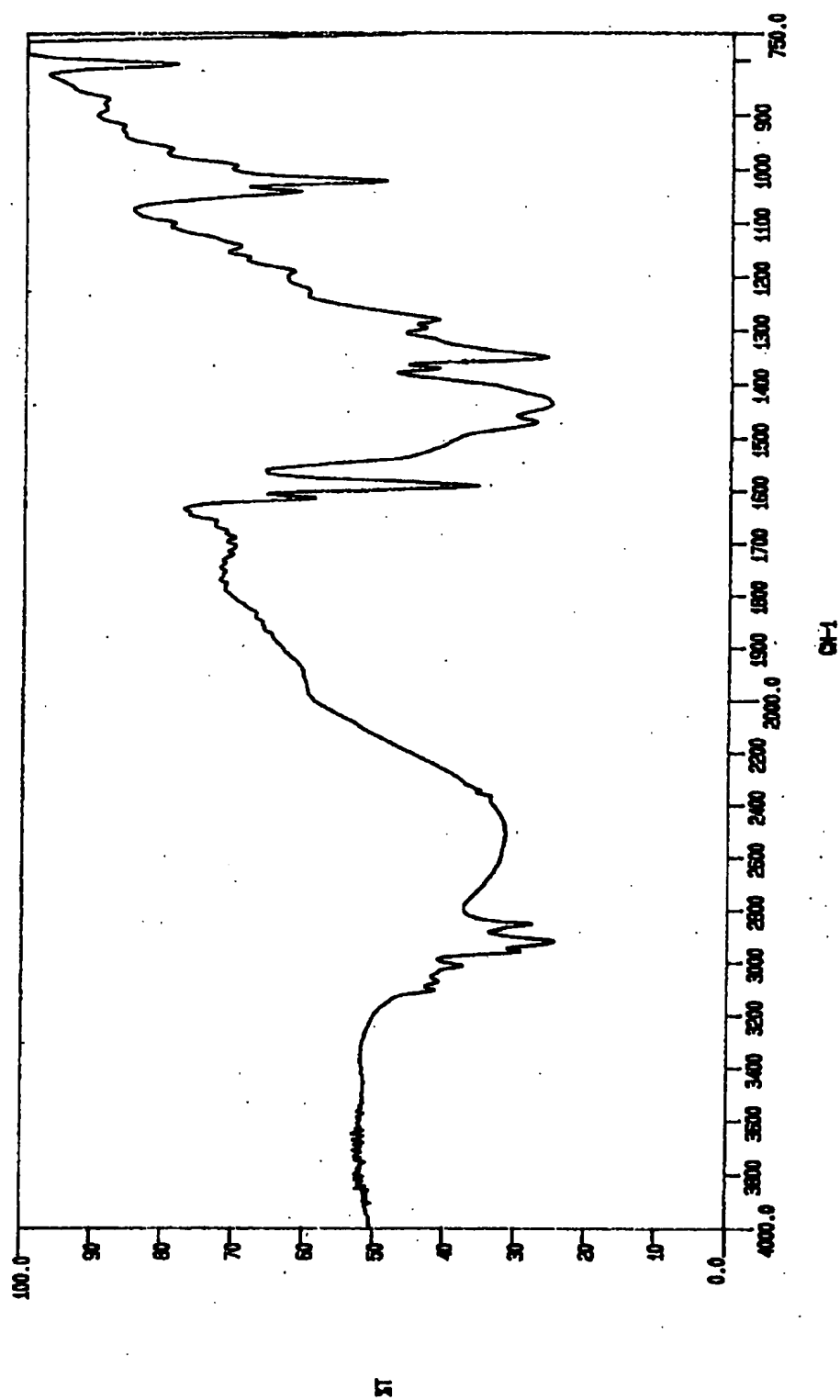
【図5】



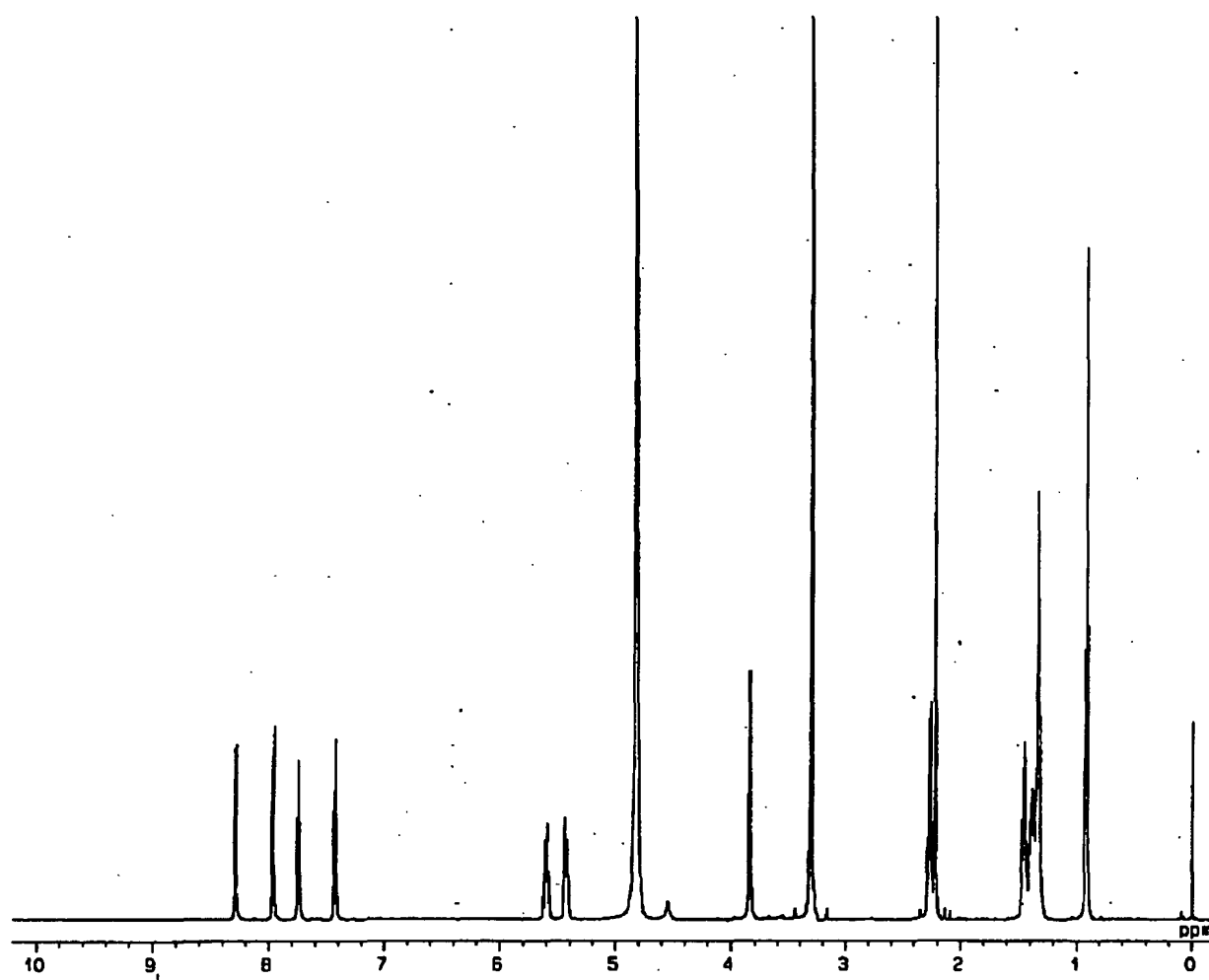
【图6】



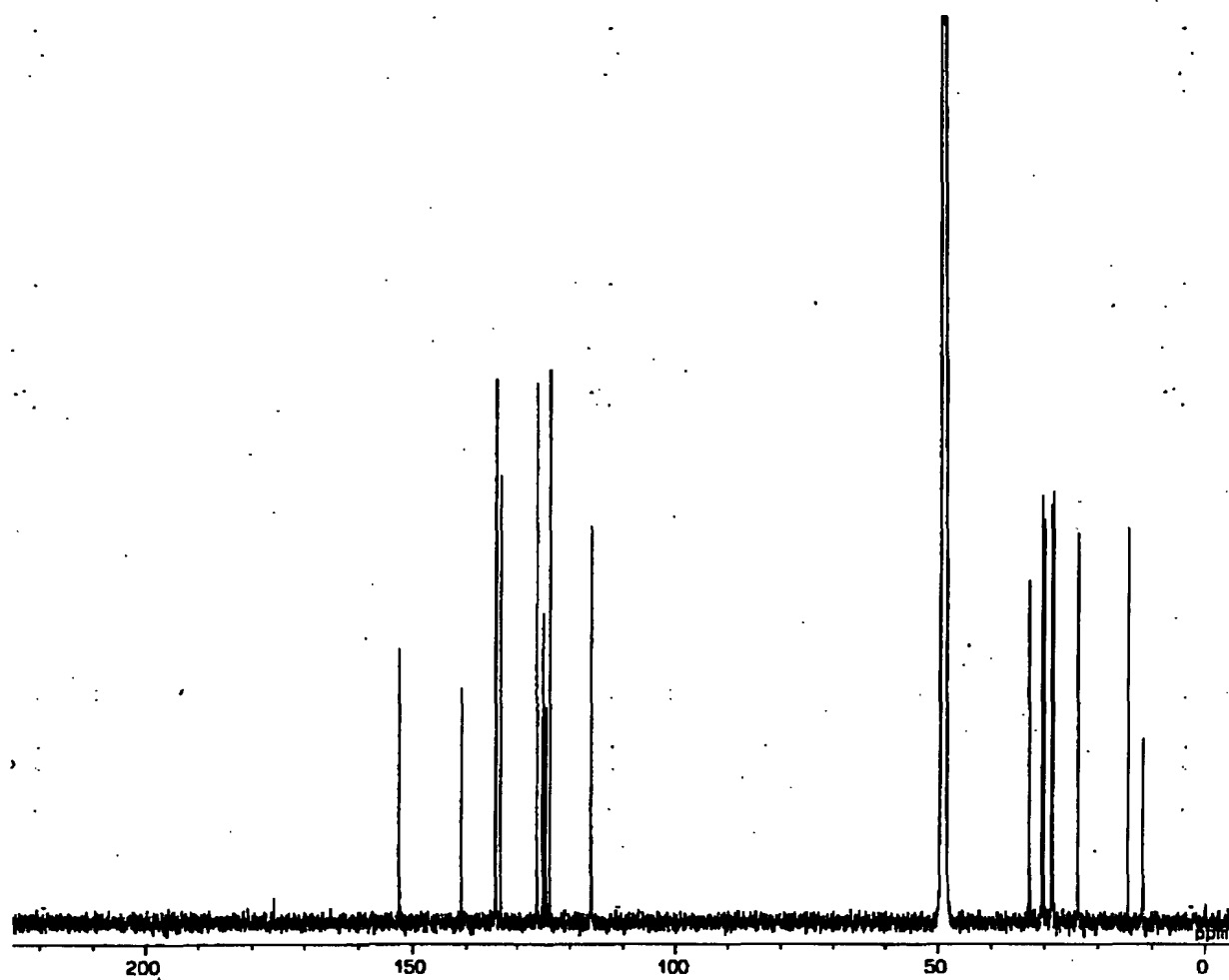
【图7】



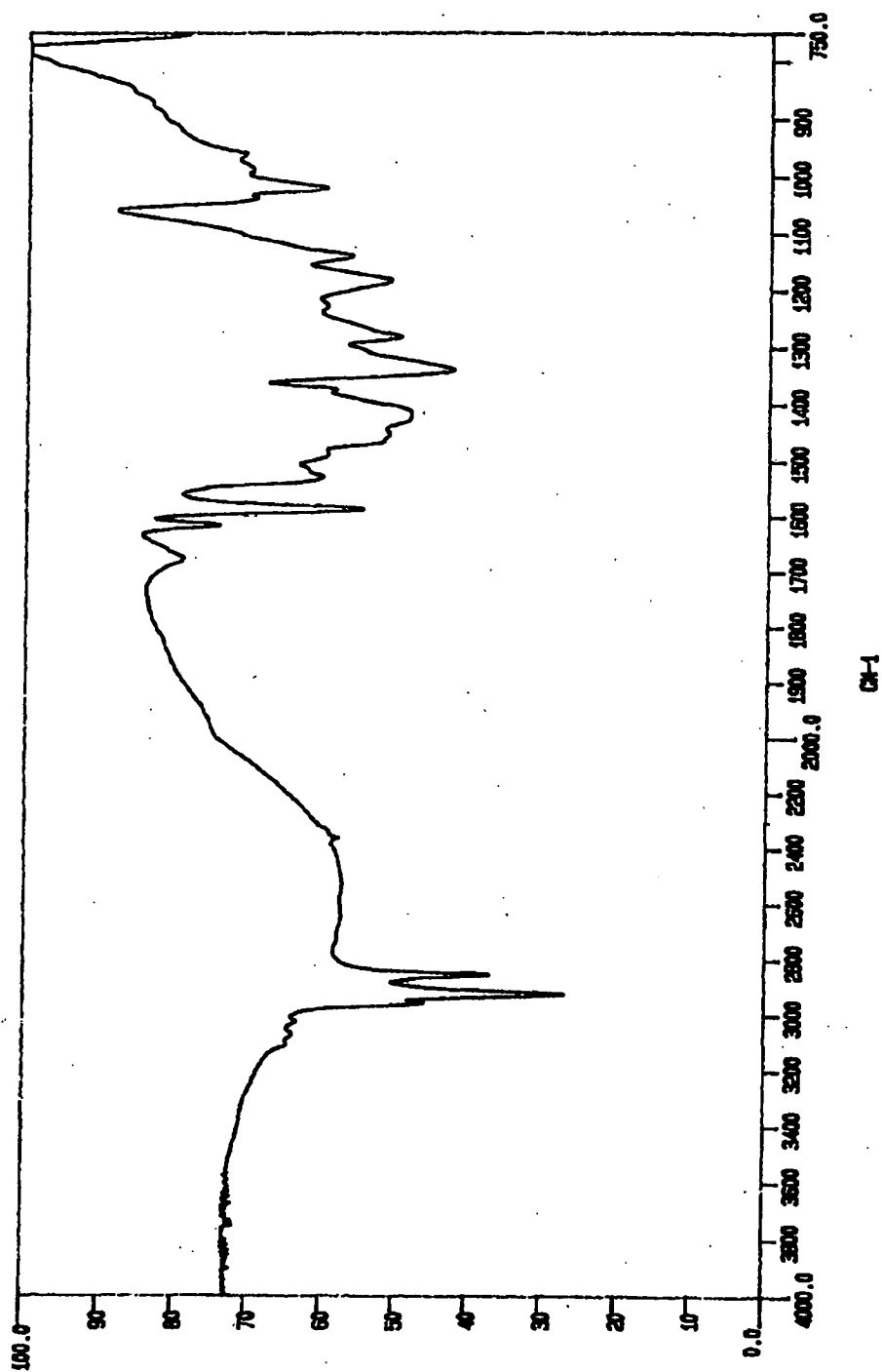
【図8】



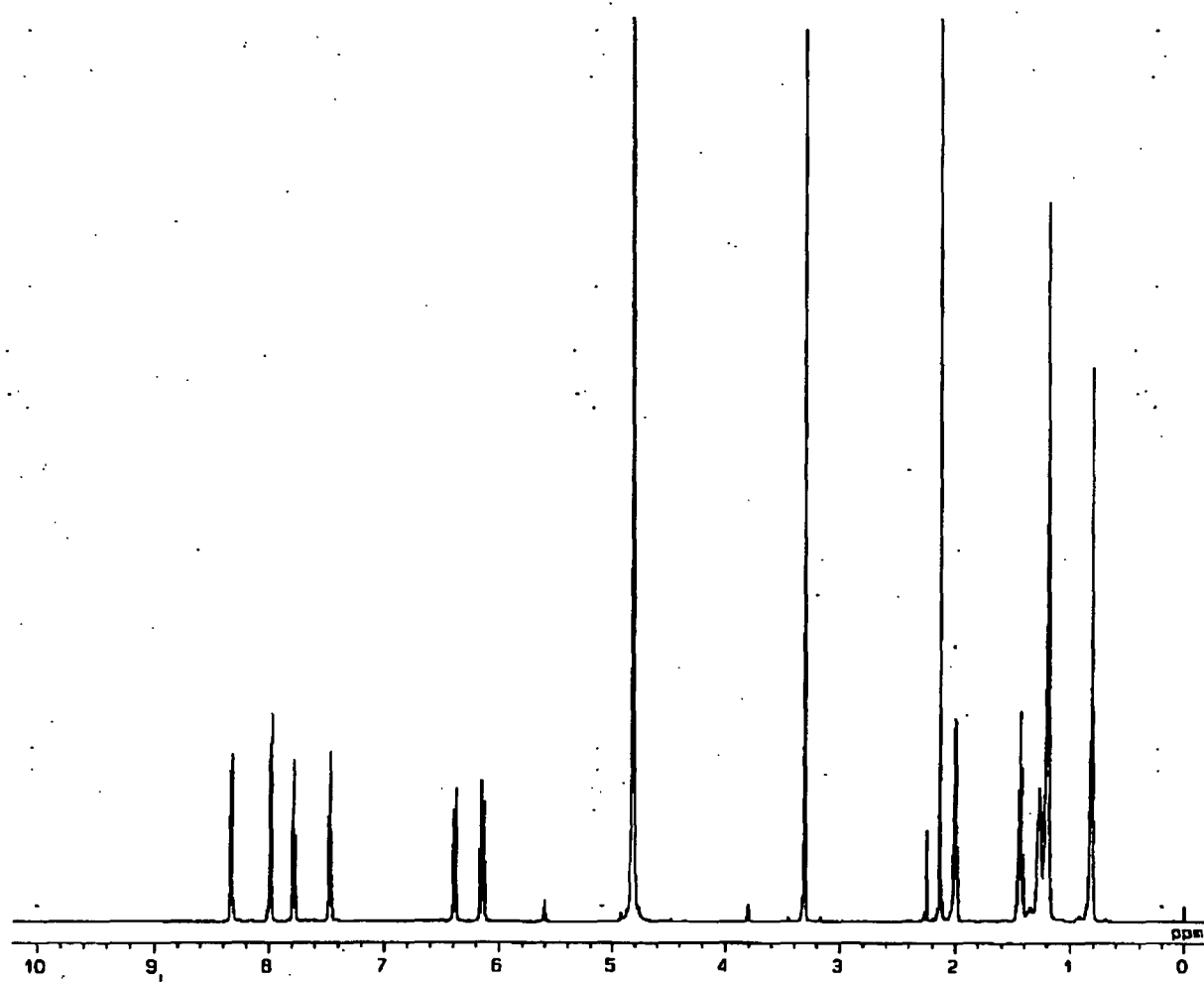
【図9】


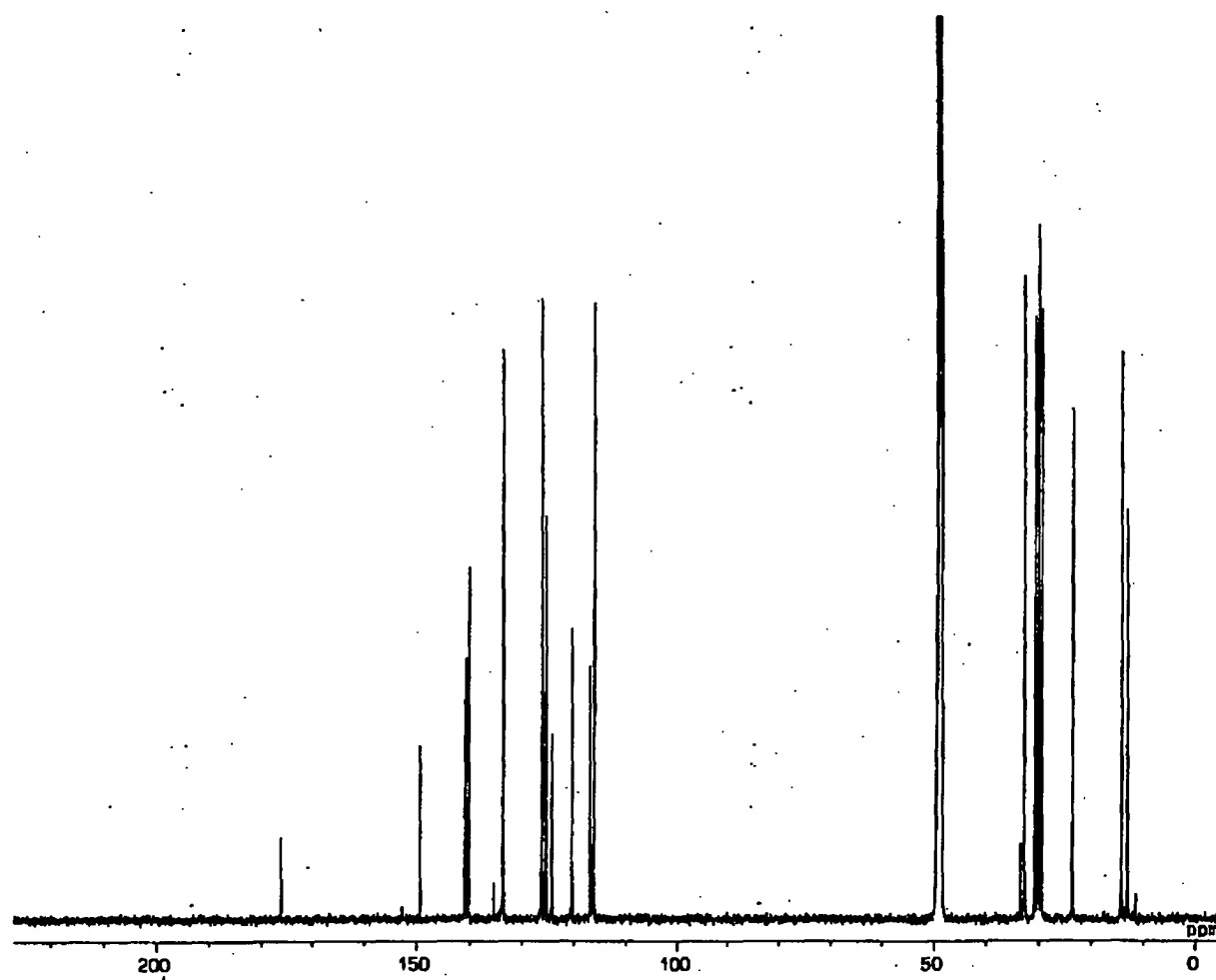


【図10】

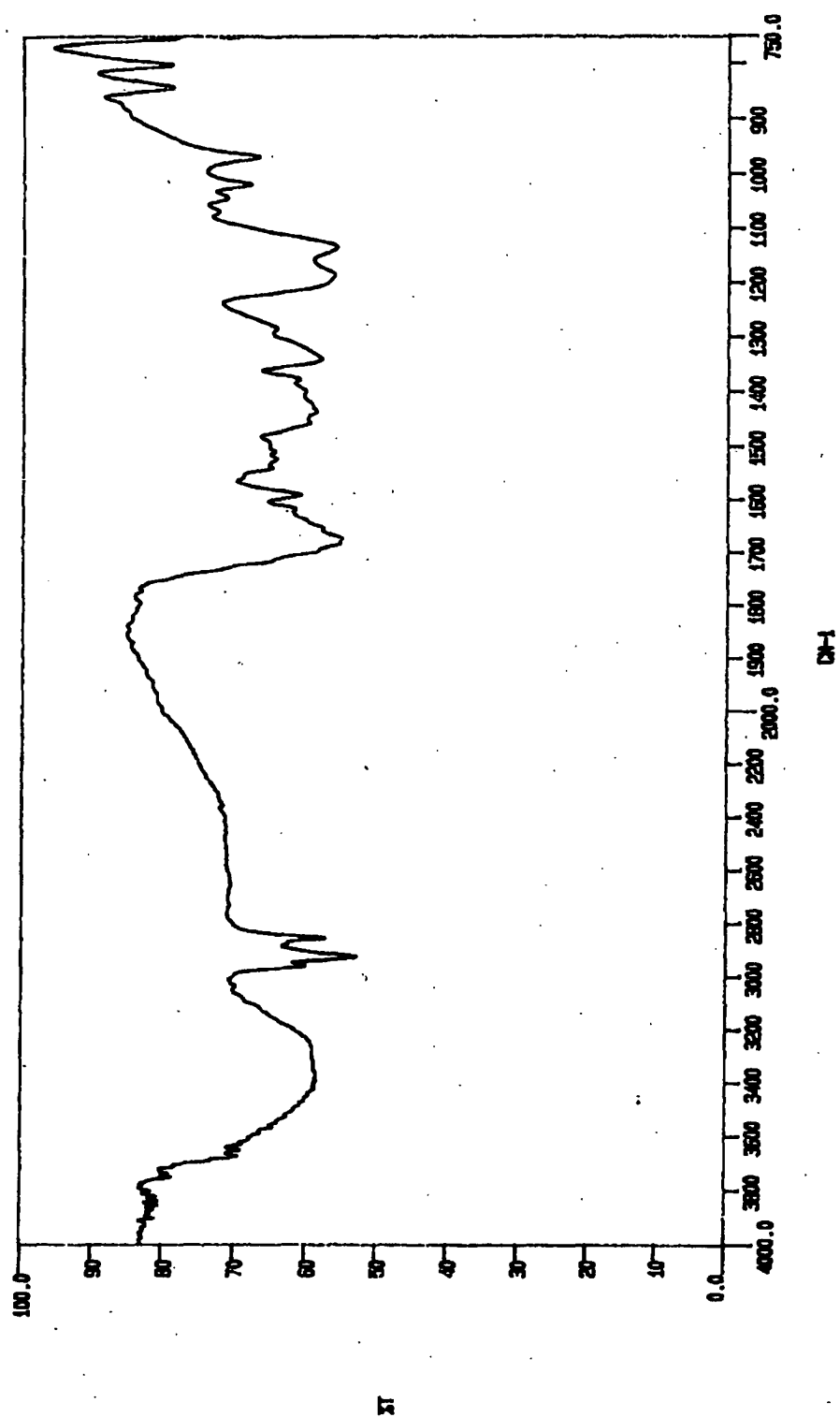


57

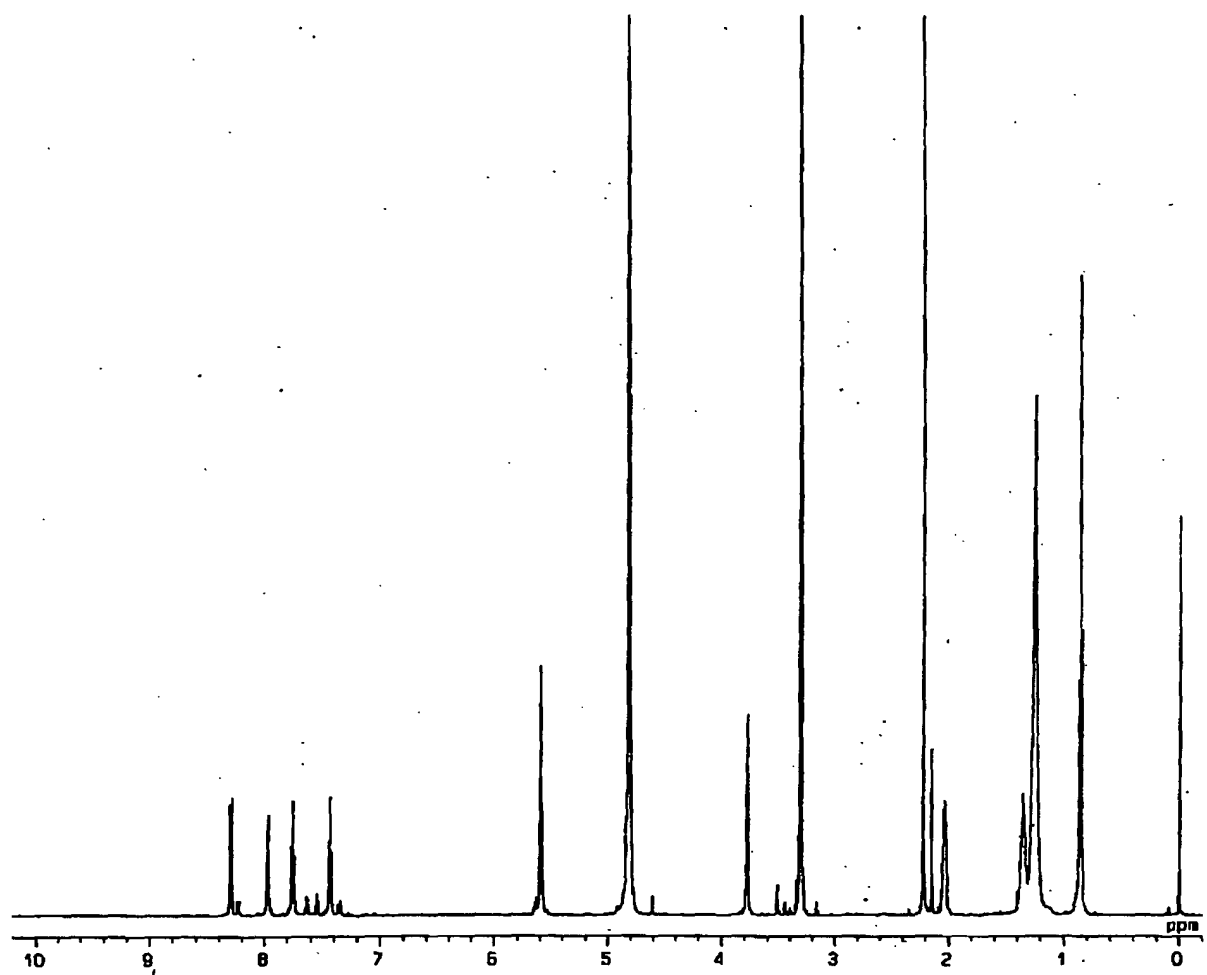
【 $\times 11$ 】

【 1 2】

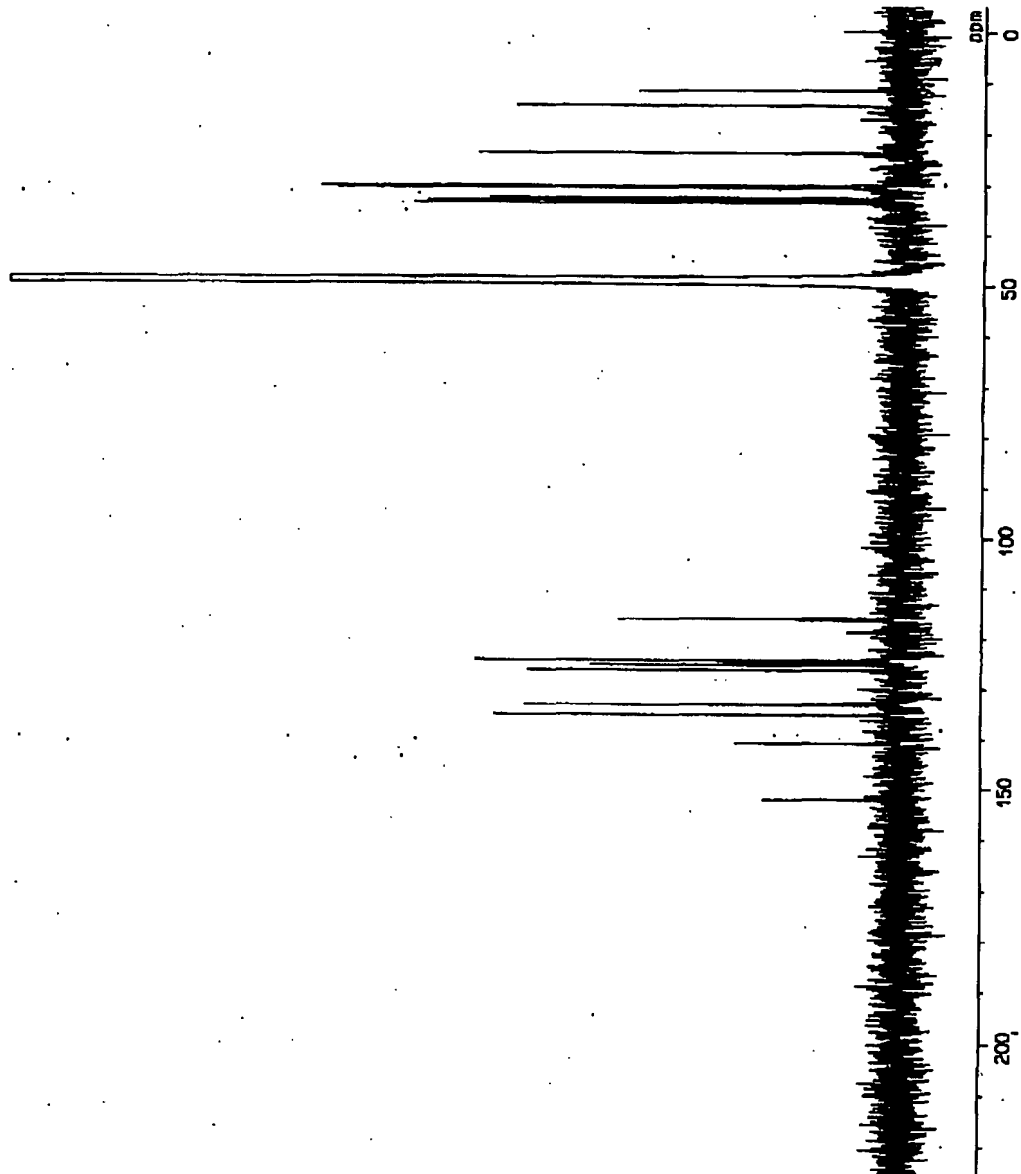
【図13】



【 $\boxtimes$ 14】



【図15】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7  
(参考)

(C 1 2 P 17/12  
C 1 2 R 1:06)

識別記号

F I

テーマコート

(C 1 2 P 17/12  
C 1 2 R 1:06)

(72) 発明者 谷口 昌要  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72) 発明者 風見 純一  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 渡邊 正人  
 東京都板橋区小豆沢 1-1-8 山之内製  
 薬株式会社内

(72)発明者 永井 浩二  
 東京都板橋区小豆沢 1-1-8 山之内製  
 薬株式会社内

(72)発明者 中村 博文  
 茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2  
 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 西森 美恵  
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
 式会社内

(72)発明者 プレ アグスタ シスワントロ  
 インドネシア 17550 ベカシイ リポ  
 シカラン ジャラン ムハマット フスニ  
 サムリン ブロック A3-1 カワサ  
 シン インダストリ デルタ シリコン  
 (番地なし)

(72)発明者 ボエン セチアワン  
 インドネシア 17550 ベカシイ リポ  
 シカラン ジャラン ムハマット フスニ  
 サムリン ブロック A3-1 カワサ  
 シン インダストリ デルタ シリコン  
 (番地なし)

Fターム(参考) 4B064 AE49 BA03 BA04 BG01 BG02  
 BG09 BH02 BH04 BH05 BH06  
 BH07 CA02 DA02 DA05  
 4C031 QA01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 MA01  
 MA04 NA14 ZA68 ZB26 ZB35